



## 術前TrastuzumabとPaclitaxelの併用により pathological CRを得たHER-2陽性乳癌の1例

著者	田頭 真実, 佐藤 耕一郎, 加藤 博孝, 宇佐美 伸, 石田 孝宣
雑誌名	東北医学雑誌
巻	120
号	1
ページ	1-5
発行年	2008-06
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/51405">http://hdl.handle.net/10097/51405</a>

症例報告

# 術前 Trastuzumab と Paclitaxel の併用により pathological CR を得た HER-2 陽性乳癌の 1 例

田頭 真実<sup>1)</sup>, 佐藤耕一郎<sup>1)</sup>, 加藤 博孝<sup>1)</sup>, 宇佐美 伸<sup>2)</sup>, 石田 孝宣<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>岩手県立磐井病院 外科

<sup>2)</sup>東北大学 腫瘍外科

## A Case of HER-2 Overexpressing Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Showed Pathological Complete Response

Mami Dendo<sup>1)</sup>, Koichiro Sato<sup>1)</sup>, Hirotaka Kato<sup>1)</sup>, Shin Usami<sup>2)</sup> and Takanori Ishida<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Surgery, Iwate Prefectural Iwai Hospital

<sup>2)</sup>Division of Surgical Oncology, Tohoku University School of Medicine

**Abstract:** A 48-year-old female presented with 4.0 cm of right breast tumor in diameter at the C area. The right axillary lymphnodes were swelled. A core needle biopsy revealed an invasive ductal carcinoma that was estrogen receptor-positive (ER+), progesterone receptor-positive (PgR+), and HER-2 3+ by immunohistochemistry (IHC). Computed tomography (CT) scan showed multiple low density tumors in her liver diagnosed multiple liver metastasis by a radiologist. The patient was treated with neoadjuvant systemic therapy consisting of concurrent paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup>/three-week medication, one-week rest for 36 weeks and trastuzumab 2 mg/kg/week (4-mg/kg loading dose). Primary breast tumor and axillary lymphnodes were disappeared after 9 course of Paclitaxel therapy and 14 course of Trastuzumab therapy. However, multiple liver masses were not changed. Dynamic liver CT scan was performed and compared with her old CT scan of her former doctor. The diagnosis of the liver was changed as hemangiomas by another radiologist. The patient then underwent right mastectomy with rt.axillary lymphnode dissection. No residual tumor was observed at any site in the pathology specimens.

It is suggested that Trastuzumab and Paclitaxel combination single therapy might be able to induce

complete remission in the patient of HER-2 overexpressing breast cancer.

**Key words:** Neoadjuvant chemotherapy, Trastuzumab, Paclitaxel

## 諸 言

切除不能乳癌や温存療法適応外乳癌に対して、Down staging 目的に術前化学療法を施行し、clinical CR (cCR) を得られる例は少なくない。しかし、そのような症例でも、切除標本を詳細に検索すると癌が島状に残っていることが多く、いわゆる pathological CR (pCR) は少ない。

一方、Trastuzumab は、臨床的に効果予測因子が明らかとなっている分子標的薬剤であり、大規模臨床試験の結果から高い有用性が認められている<sup>1)</sup>。しかし、残念ながら、日本における Trastuzumab の保険適応は HER-2 過剰発現が確認された転移性乳癌か adjuvant therapy に限られ、手術適応症例に対する術前の投与は認められていない。

今回われわれは、術前に患側腋窩リンパ節転移、多発性肝転移と診断された HER-2 陽性乳癌に対し、Trastuzumab と Paclitaxel の併用療法を行い、原発巣と腋窩リンパ節転移巣が cCR を得、その後の追加検討により多発性肝転移が多発性肝血管腫と診断変更されたため、乳房切除+腋窩リンパ節郭清を行い、pCR

を確認した症例を経験した。今後の HER-2 陽性乳癌に対する術前 Trastuzumab 併用化学療法や単独療法の可能性について、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：48 歳，女性。

主訴：右乳房腫瘍。

既往歴：特記すべきことなし。

結婚・出産歴：既婚，5 妊 2 産，人工乳。

家族歴：伯母が乳癌。

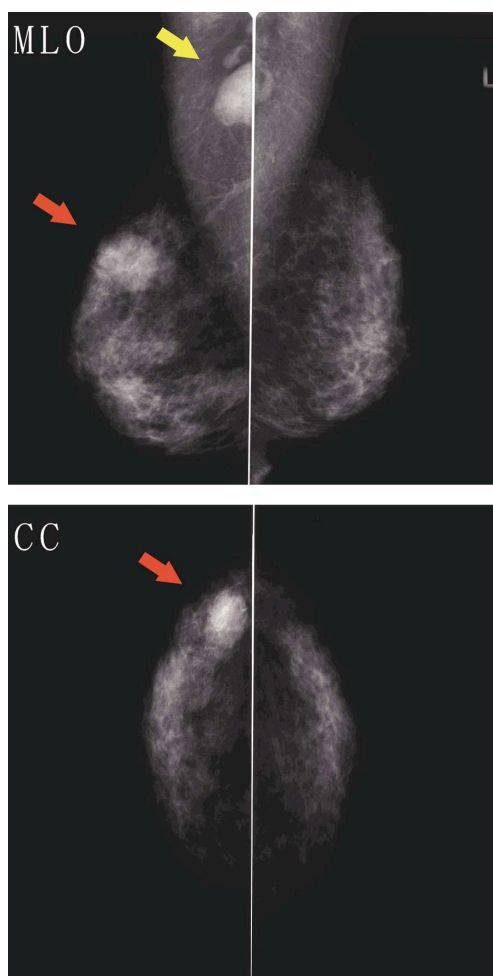


図 1. マンモグラフィ所見

右乳房 C 領域に橢円形，微細分葉状，高濃度のカテゴリ 4 の腫瘍を認めた。また，高濃度の腫大リンパ節を認め，転移を強く疑い，総合的にカテゴリ 5 と判定した。

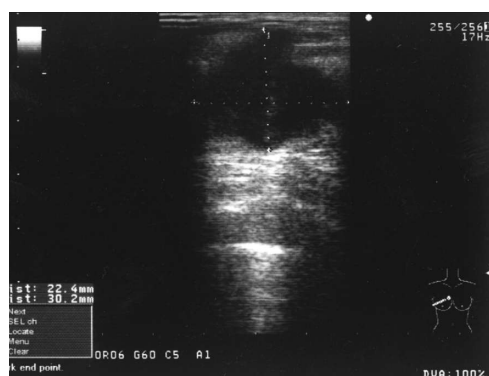
現病歴：2005 年春，右乳房腫瘍を主訴に当院外科を受診した。

受診時現症：右乳房の C 領域に 4.0×3.0 cm の弾性硬の腫瘍を触知した。皮膚に変化はなく，可動性は良好，Delle（－），Dimpling sign（－）であった。また，右腋窩に 2.0 cm 大の弾性硬のリンパ節を触知し，可動性は良好であった。

マンモグラフィ所見：右乳房 C 領域に 3.0×2.6 cm の橢円形，微細分葉状，高濃度のカテゴリ 4 の腫瘍を認めた。また，高濃度の腫大リンパ節を認め，総合的にカテゴリ 5 と判定した（図 1）。

超音波所見：右乳房 C 領域に 3.×2.2 cm の形状は不整形，境界不明瞭，内部エコーは極低・均質，後方エコー増強する腫瘍を認め，癌が疑われた（図 2a）。また，右腋窩リンパ節は 2.0 cm の低エコー像を呈していた（図 2b）。

a



b

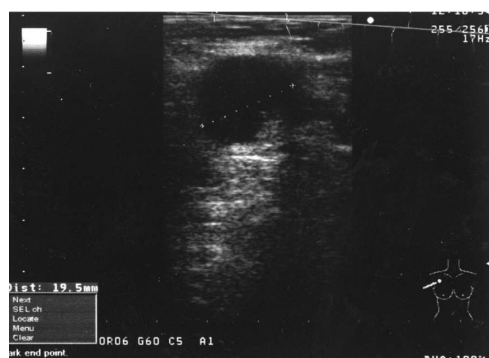


図 2. 超音波所見

a. 右乳房 C 領域に 3.0×2.2 cm の形状は不整形，境界不明瞭，内部エコーは極低・均質，後方エコー増強する腫瘍を認めた。

b. 右腋窩リンパ節は 2.0 cm の低エコー像を呈していた。

**針生検：**浸潤性乳管癌の診断（図 3a）。免疫染色で estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) はともに陽性。HER-2 の発現は Score 3+ であった（図 3b）。

**腫瘍マーカー：**CEA 0.7 ng/ml, CA15-3 18.9 U/ml, NCC-ST-439 1.5 U/ml とすべて正常範囲内であった。

**造影 CT：**肝外側区域，右葉に low density mass が多発しており，放射線科医の読影で多発性肝転移と診断された。

**骨シンチ：**異常集積を認めず。

**臨床経過：**以上より，右腋窩リンパ節転移が存在する右乳癌，多発性肝転移が認められ，Stage IV と診断した。インフォームドコンセントの結果，Trastuzumab と Paclitaxel 併用化学療法を行うこととなり，2005 年春，Trastuzumab（初回 4 mg/kg，2 回目以降 2 mg/kg の毎週投与）と Paclitaxel（90 mg/m<sup>2</sup> の 3 週連続投与 1 週休み）の化学療法を開始した（図

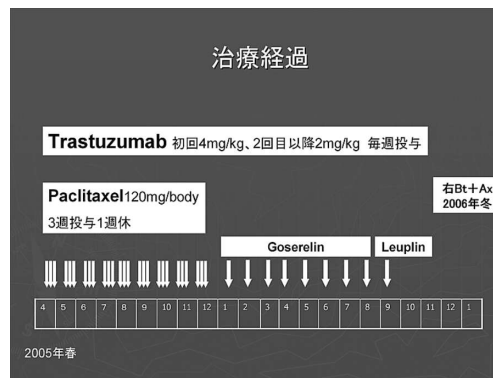


図 4. 治療経過

2005 年春より Trastuzumab と Paclitaxel の併用化学療法を施行し，9 クールで Trastuzumab と LH-RH analogue に変更し，2006 年冬に右 Bt+Ax 施行した。

4). 1.5 クール後，US 上右乳腺原発巣の縮小が認められ，8 クール後，CT 上，右乳腺原発巣，右腋窩リンパ節は著明に縮小したが，肝転移巣は不変であった。9 クールまで Trastuzumab と Paclitaxel の併用療法を継続したが，脱毛，白血球減少等の副作用のため，Paclitaxel の投与を中止し，Goserelin（3.6 mg，4 週毎）による内分泌療法を併用した。Trastuzumab 14 クール後の評価 CT で，乳腺原発巣と腋窩リンパ節は完全に消失し，肝腫瘤影を除けば cCR の状態となった（図 5a, 5b）。肝腫瘤影のみ不変（図 5c）であったため，肝の Dynamic CT を施行したところ，血管腫とその他の放射線科医の読影結果を得た。さらに，4 年前，前医で撮影されていた CT と比較し，肝腫瘤の大きさ，数に変化がないため，肝転移は否定された。肝腫瘍が血管腫と診断されたため，本症例は手術の適応と判断し，患者が右乳房全摘を希望したため，2006 年冬，右 Bt+Ax を行った。切除標本の割面像では，肉眼的に明らかな腫瘍は認めなかった。

**病理学所見：**多数切片検索を施行した。原発巣があった部位には，間質の硝子化を伴った陳旧化した線維腺腫と微細石灰化があるのみで，乳癌の遺残は乳管内癌成分も含めて認められなかった。また，右腋窩リンパ節にも癌細胞を認めず，pCR が確認された（図 6）。

**術後経過：**術後療法として，Goserelin のみ継続している。術後 15 ヶ月経過した現在，再発の徴候は認めていない。

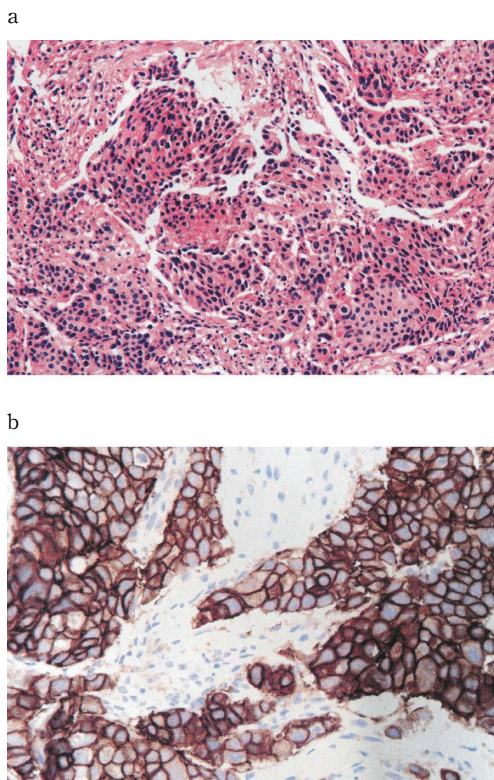


図 3. CNB で採取した病理組織像

a. HE 染色：非特殊型の浸潤性乳管癌。N/C 比の高い中型の異型細胞が充実性胞巣を形成して増殖。核異型度は高度。

b. IHC 法：HER-2 陽性。Score 3+。

## 考 察

NSABP B-18 trial によると，Neoadjuvant 療法



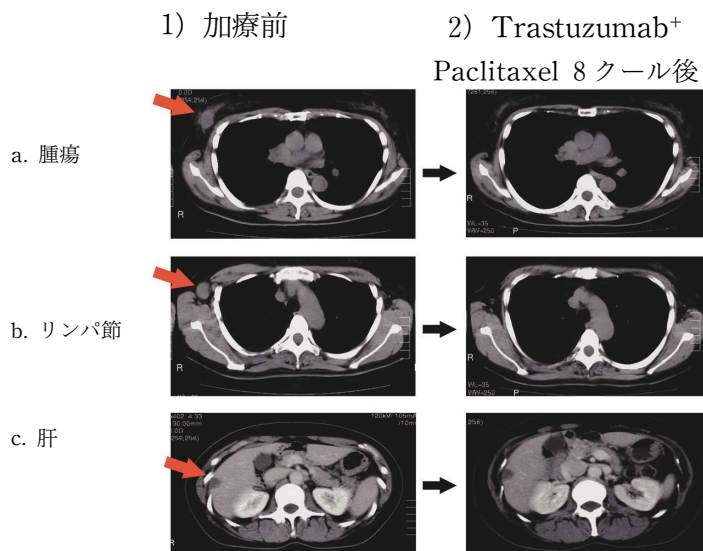


図 5. 局所所見（造影 CT）

1) 加療前

a. 右乳房, b. 右腋窩リンパ節, c. 肝臓

右乳房に最大 3 cm, 右腋窩部に 2 cm の high density mass を認めた. 肝右葉に転移と思われる low density mass を認めた.

2) Trastuzumab+Paclitaxel 投与 8 クール後

a. 右乳房, b. 右腋窩リンパ節, c. 肝臓

右乳房, 右腋窩部の mass は消失していたが, 肝右葉の low density mass に変化はなかった.

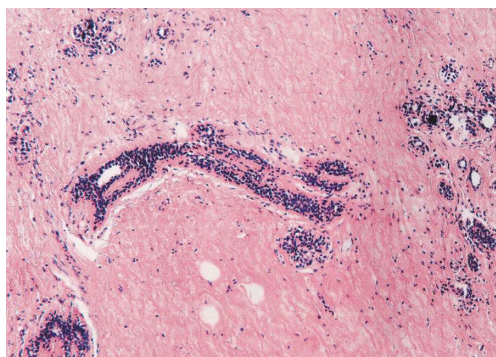


図 6. 摘出標本病理組織像（HE 染色）

切除された乳腺組織内には、腫瘍細胞の遺残はなく、間質の硝子化を伴った陳旧化した線維腺腫と、微細石灰化があるのみであった。

は、当初期待された予後の向上については有意差を認めていない<sup>2)</sup>。しかし、術後療法と比較し、予後に遜色がない状態で ① in vivo で薬剤感受性を把握できる、② Down staging による乳房温存術の適応を拡大できる、③ 微小転移巣の早期制御が可能、④ 治療効果、特に pCR は予後因子として信頼性が高く、術後療法に比べ短期間で評価可能であり、予後の代替指標に

なりうる、などの利点がある。これらの目的で術前化学療法が施行され、cCR を得られる症例は少くない。しかし、術前化学療法後に温存療法を施行した症例で、同側乳房内再発のリスクが高い可能性が示唆されている。いくつかのレジメンにて、術前治療と術後治療が比較されており、最近行われた 9 つの無作為比較試験をまとめたメタ分析でも、治療効果に差はないものの、局所再発については術前治療群において高率であった<sup>3)</sup>。腫瘍が必ずしも求心性に縮小しているわけではないことが示唆され、実際に切除標本を詳細に検索すると、腫瘍細胞が島状に遺残していることが多く、pCR は少ない。このことは、術前治療により cCR が得られた場合であっても、手術を行うべき根拠のひとつとなっている。加えて、pCR の病理学的判定基準も世界的に統一されておらず、これまで報告されている pCR 率を直接比較することはできない。癌細胞の完全消失を条件とする日本乳癌学会基準は、最も厳しい基準であると言える。

一方自験例では、Trastuzumab と Paclitaxel 併用療法を行い cCR が得られ、本人の希望、また前述の理由により右 Bt+Ax を施行した結果、pCR (breast + Lymph node における腫瘍細胞の完全消失) が確認さ

れた。

Buzdar<sup>4)</sup>らの報告でも、HER-2 陽性乳癌の術前療法として、Paclitaxel → FEC (Fluorouracil/Epirubicin/Cyclophosphamide) の治療に Trastuzumab を併用することの有用性をランダム化比較試験により検討し、結果、Trastuzumab 併用群は pCR が 65% と高率であり、非併用群との間に有意差を認めている ( $p=0.016$ )。

今後ますます癌のテーラーメイド治療、特に乳癌においてはターゲット(ホルモン受容体, HER-2 を明らかにした上での個別治療など)が重要視される中で、HER-2 陽性乳癌に対する Trastuzumab 併用化学療法は、切除不能乳癌ばかりでなく、温存適応外乳癌に対して術前投与をすることで、根治性を損なわずに温存術を施行できる可能性があることが示唆された。

残念ながら、現在日本における Trastuzumab の適応は「HER-2 過剰発現が確認された転移性乳癌と adjuvant therapy」と限られ、手術適応症例に対する術前の投与は認められていない。本症例の結果より、HER-2 overexpressing 乳癌に対して Neoadjuvant therapy としてだけでなく単独療法の可能性も考えられ、今後、Trastuzumab の適応拡大に期待が寄せられる。

## 結 語

術前、Trastuzumab と Paclitaxel の併用化学療法を施行した結果 pCR が得られた HER-2 過剰発現の乳癌の一例を経験した。HER-2 陽性乳癌に対して、Trastuzumab と Paclitaxel 併用療法の primary therapy としての有用性が示唆され、今後、Trastuzumab の Neoadjuvant や単独療法としての適応拡大に期待が寄せられる。

## 文 献

- Slamon, D.J., Leyland, B., Shak, S., et al. (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpressed HER2. *N. Engl. J. Med.*, **344**, 783-792.
- Fisher, B., Brown, A., Mamounas, E., et al. (1997) Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in woman with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J. Clin. Oncol.*, **15**, 2483-2493.
- Mauri, D., Pavlidis, N., Ioannidis, J.P., et al. (2005) Neoadjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.*, **97**, 188-194.
- Buzdar, A.U., Ibrahim, N.K., Francis, D., et al. (2005) Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with Trastuzumab, Paclitaxel, and epirubicin chemotherapy; results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, **23**, 3676-3685.
- 水野 豊, 陳 鶴祥, 安藤修久ほか (2006) Trastuzumab/Paclitaxel 併用療法にて速やかに CR が得られた HER2 過剰発現再発乳癌の 1 例. 癌と化学療法, **33**(9), 1293-1296.
- 吉田 崇, 堀口 淳, 鯉渕幸生ほか (2004) HER-2 陽性転移性乳癌に対する Trastuzumab と Paclitaxel 併用療法の有用性の検討. 乳癌の臨床, **20**(1), 70-74.
- 坂東裕子, 戸井雅和 (2006) 乳癌に対する Trastuzumab 治療. 医学のあゆみ, **219**(1), 82-88.
- 高田正泰, 戸井雅和 (2006) 乳癌の化学療法—最近の動向. 外科治療, **95**(6), 627-637.
- 鈴木育宏, 齋藤雄紀, 徳田 裕 (2006) HER2 過剰発現乳癌に対する治療戦略と今後の展望. *Pharma Medica*, **24**(11), 58-58.
- 吉田 崇, 鯉渕幸生, 堀口 淳ほか (2005) Trastuzumab と Paclitaxel の術前化学療法で pathological CR が得られた anthracycline 抵抗性局所進行乳癌の 1 症例. 乳癌の臨床, **20**(2), 153-157.
- 伊藤良則, 徳留なほみ, 畠 清彦 (2005) Lapatinib: ErbB/HER1,2 に対する分子標的薬剤. 乳癌の臨床, **20**(3), 211-215.
- Michel, M., Francesco, C., Dominique, M., et al. (2005) Randomized Phase II Trial of the Efficacy and Safety of Trastuzumab Combined With Docetaxel in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Administered As First-Line Treatment: The M77001 Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, **23**(9), 4265-4274.
- George, F., Evangelia, R., Dimitrios, T., et al. (2003) Continuation of Trastuzumab Beyond Disease Progression Is Feasible and Safe in Patients with Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Analysis of 80 Cases by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Clinical Breast Cancer*, **4**(2), 120-125.